

AMED
臨床的・イノベーション・ネットワーク推進支援事業
公開シンポジウム (2018/7/12)

患者レジストリーデータ活用のための 研究デザイン・解析方法、 及びデータの信頼性担保方法に関する検討状況

国立がん研究センター研究支援センター生物統計部
柴田大朗

本発表は、AMED医薬品等規制調和・評価研究事業「患者レジストリーデータを用い、臨床開発の効率化を目指すレギュラトリーサイエンス研究」班（研究開発代表者 群馬大学 林邦彦先生、17mk0101068h0002）の成果によります

ただし、本発表内容は必ずしも研究班・関係者の見解ではなく、スライド・講演内容に関する責任はあくまで演者にあります

情報源としての患者レジストリの類型

①大規模なRCTが難しい領域での開発、医療機器の開発と薬事承認への活用

- “**治験データの代替情報**”の源としてのReal World Data

②薬事承認後の評価への活用、医療上の価値・経済的価値等の評価への活用、等

- 薬事承認申請の臨床データパッケージが小規模であることを補うための情報の取得

- “**承認データ補完情報**”の源としてのRWD

- 薬事承認のハードルが下がり得るという意味で、新規治療薬の薬事承認に貢献

- 治験・臨床試験では**把握が難しい情報**や**原理的に把握できない情報**の取得

- “**治験等で捕捉困難なTrueな情報**”の源としてのRWD

→Clinical Innovation Networkの推進の背景

研究班の位置づけ

- 平成27年度厚生労働科学特別研究事業 武田班
→AMED研究班 1) 横串班（武田班および**林班**）
2) 利活用班（医薬品3班、医療機器1班）
- CIN（患者レジストリ）の6つの役割（平成27年度 武田班報告）
 - 市場調査
 - 治験実施可能性の調査
 - 治験への患者リクルート
 - 治験計画の作成
 - 治験対照群としての活用
 - 製造販売後調査、安全性対策

} 継続して検討が必要

⇒**林班**：患者レジストリを利用した臨床開発の促進と効率化

課題

- **難病、希少疾患、医療機器、手術などの領域：**

疾患の重篤性や対象患者数の限界のため、通常のランダム化比較試験の実施困難

- 単群の試験では結果解釈ができない／不十分
- 事後的な外部対照データは収集困難で比較可能性低
- 患者登録データを利用した臨床開発の海外事例

⇒**これらの領域**での臨床開発の促進と効率化のため、患者レジストリ利用に関する**ガイダンスが必要**

- 「**臨床研究デザインと解析法**」
- 「**信頼性基準の考え方**」

提言の概要

- **タイトル：患者レジストリデータを医薬品等の承認申請資料等として活用する場合におけるデータの信頼性担保に関する提言**
- 章構成
 - はじめに
 - 1.目的
 - 2.適用対象
 - 3.データの信頼性の考え方
 - 4.レジストリの設計・運用に関する事項：患者レジストリ保有者が備える手順書等の例（参考）
 - 5.データの信頼性担保に関する留意事項（承認申請資料等に提示される情報がその目的に合致するものであることを担保するために必要となる事項）
 - 6.用語の定義

2017年8月
研究班・PMDA共催の
シンポジウムで
「考え方（案）」
として紹介

個別の医薬品等を前提とした活用方法

- (1)市場調査・治験等の実施可能性調査
- (2)治験等の実施計画作成
- (3)治験等の候補患者のリクルート
- (4)検証的試験で通常採用される有意水準・検出力のRCTが困難な希少疾病等や医療機器等を対象とした治験等のうち、
 - 有意水準・検出力の設定を緩めたランダム化比較試験も実施困難な状況、あるいは、
 - 必ずしも同一試験内の対照群を置くことが必要ではないが、外部対照の情報が評価に役立つ状況、
の治験等での外部対照（既存対照、同時期の対照）等
- (5)製造販売後調査

など

提言で想定している状況

- 治験実施**可能**な状況で、治験の代わりに患者レジストリを活用する・・・✕
- 治験と比べて患者レジストリはデータの信頼性が低いと思われるので、規制をかけて治験の考え方を導入する・・・✕
- 治験実施**困難**な状況で、利用可能な情報源の候補として患者レジストリを採りあげる・・・○
- 承認申請資料等に活用する場合でも、利用目的によって要求されるデータの信頼性の水準は異なる・・・○
- 利用目的に照らして十分な水準のデータの信頼性の担保を目指す・・・○

→ひとつ目については活用出来ない・すべきでないと考えている訳では無く、状況を絞って議論を始める、という意図)

適用対象

<対象者>

- ①患者レジストリのデータを、医薬品等の製造販売承認申請等を行う者（申請者）に対して承認申請資料等として提供する、**患者レジストリ保有者**
- ②当該データを承認申請資料等として活用する**申請者**
 - 上記の条件に該当しない患者レジストリ保有者あるいは活用者は、本考え方の対象外

<目的>

- 承認申請等への活用を目的としない場合は対象外

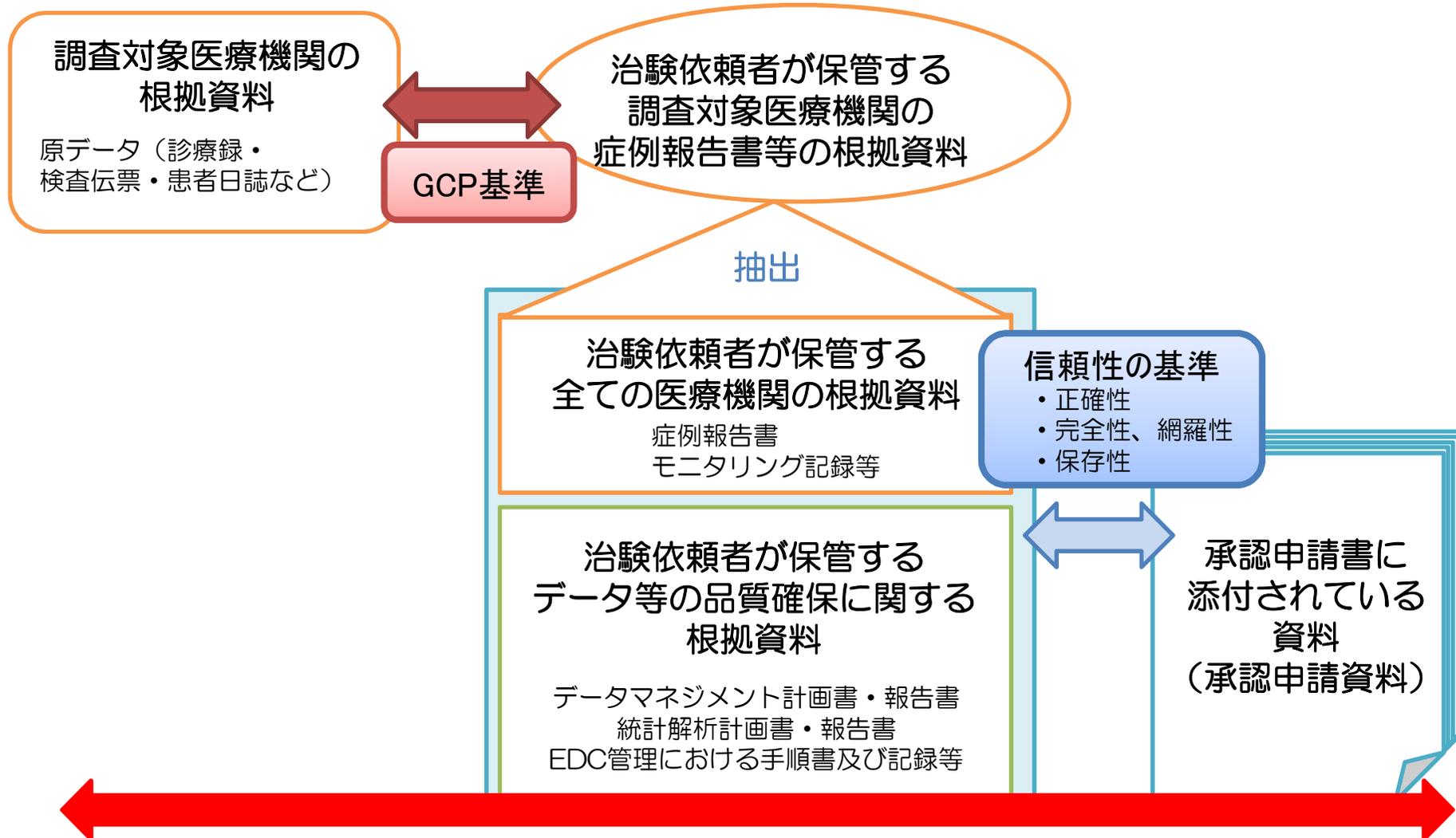
承認申請等への活用が可能であるか否か

- **患者レジストリの目的や設計・運用の状況に応じて異なる**
 - 患者レジストリの活用方法は疾患や目的に応じて多様、通常は承認申請等を前提とせずに設計・運用されている
 - 集積されたデータの質の水準にはバラツキがある
- **患者レジストリに求めるべきデータの信頼性基準は、レジストリの**利用目的**に沿って設定されるべきもの**
 - すべての目的に対処しうる信頼性基準を一律に定めることは困難、かつ、適切でない
- **さらに、承認申請等に活用する場合も、その**利用目的**に照らして十分な水準で患者レジストリのデータの信頼性が担保されている必要がある**
 - ただし、患者レジストリを承認申請等に活用する場合であっても、いわゆる治験等と同一水準の要求事項を設けることは必ずしも妥当ではない

- 疾患領域や患者レジストリの形態によっては、原資料に記録が残らない又は原資料の記録が確認できない可能性
 - 日常診療下での**患者フォローアップ体制が多様**
 - 構築段階で承認申請等に活用することを想定していないために**診療録等閲覧の患者の同意を得ていない**可能性があり、その場合はSDVが困難
 - **診療録は**、日常診療下で必要な情報が記されるものであって、**将来発生するかどうか判らない解析の参考となる情報が記録されるものではなく**、原資料とならない場合もある
 - 患者が同一施設で継続的に治療を受けているとは限らず、**他施設からの情報収集には限界**がある

- 仮にSDVが出来たとしても、形式的に行えば良いというものでもない
 - 事前に評価項目が定められ、観察スケジュール、解析方法等が規定される治験等と異なり、患者レジストリデータの**原資料の定義や情報そのものが曖昧**になる場合がある
 - 治験等と異なり、**将来活用されるか否か、活用されるとしてもその活用目的や要求される正確さ・精密さの水準等が不確実である状況で、信頼性確保のためにどれほどのコストをかけられるかの判断が困難**
- 活用目的・解析立案や解析結果の評価の観点で支障が無いか、検討必要

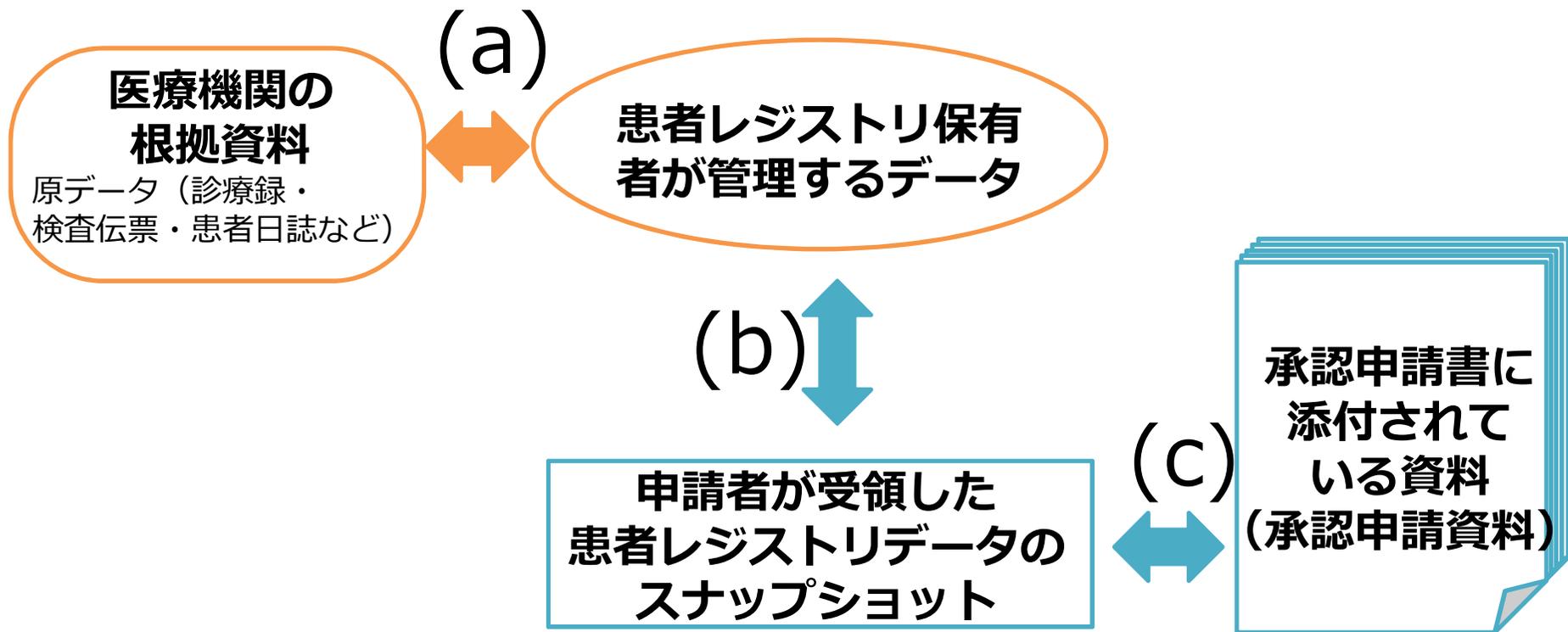
3.1 一般的な承認申請資料等の信頼性の基準と確認プロセス



原資料から承認申請資料までの信頼性を保証する
(GCP及び医薬品医療機器法施行規則第43条信頼性の基準)

3.2 患者レジストリを承認申請資料として 利用する際の信頼性の基準と確認プロセス

- GCPの適合性に係る実地調査関連のすべての要求事項を掲げることは、患者レジストリが**治験とは異なる形態**で行われる研究を念頭に置いて設計・運用されるため、現実的でない
- 一方、医学的・科学的目的のために設計・運用される患者レジストリであることから、各疾患領域の診療や患者フォローアップの実態、患者レジストリの**利用目的に照らして十分な水準でデータの信頼性**を担保するための患者レジストリの設計・運用がなされている必要あり
- GCPと信頼性の基準に係る適合性調査の対象となる部分の構造は維持し、以下の2つの側面から議論する
 - ①**患者レジストリの設計・運用に関する事項、**
 - ②**承認申請資料等に提示される情報がその利用目的に照らして十分な水準で信頼性が担保されているものと判断するために必要となる事項**

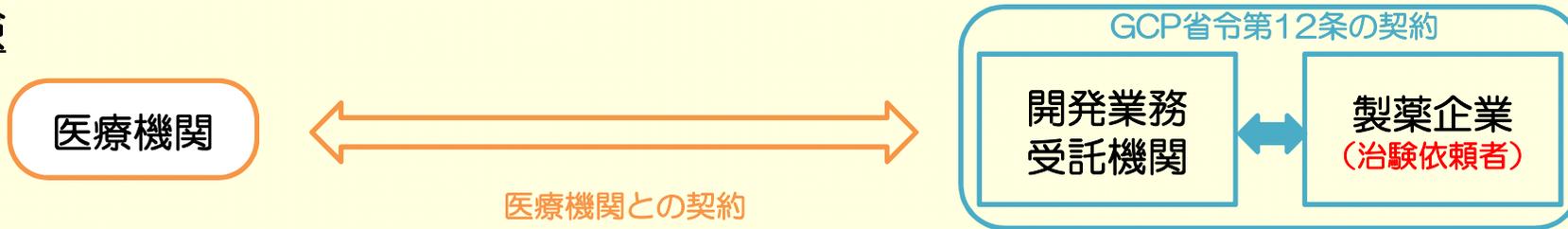


- (a) 患者レジストリの設計・運用に関する事項
(医療機関と患者レジストリ保有者との関係)
- (b) 承認申請資料等に提示される情報がその利用目的に照らして十分な水準で信頼性が担保されているものと判断するために必要となる事項
(患者レジストリ保有者と申請者との関係)
- (c) 承認申請資料等に提示される情報がその利用目的に照らして十分な水準で信頼性が担保されているものと判断するために必要となる事項
(申請者と承認申請資料等との関係)

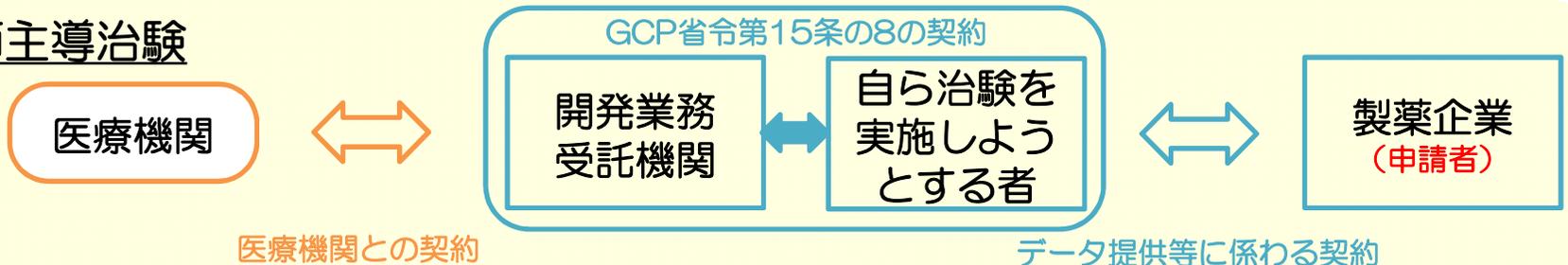
目的	活用方法	(a) 医療機関 ～患者レジストリ 保有者間	(b) 患者レジストリ 保有者 ～申請者間	(c) 申請者 ～承認申請 資料間
承認 申請等	(4)希少疾病等の通常の治験等による開発が困難な領域における、治験等の対照群等	GCPに準じた医療機関の原データとの患者レジストリのデータとの 正確性を確認*	申請者による患者レジストリ運営状況等の直接確認	適合性調査
	(5)製販後調査	医療機関の原データが 適切に患者レジストリに登録される設計・運営体制となっていることの確認*	(医療機関のデータを確認するという意味ではない)	

***) 困難な場合は理由を説明**

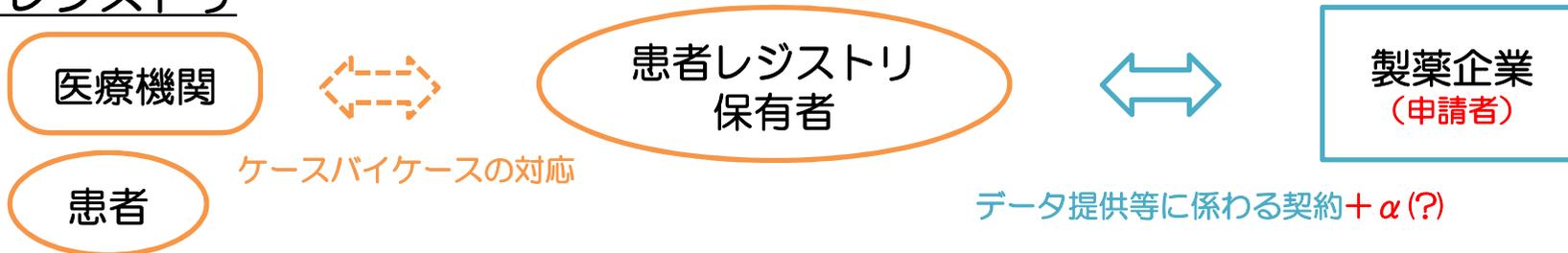
治験



医師主導治験



患者レジストリ



市販後データベース調査



厳密であることの意味

- 活用目的に照らして必要とされる精度、不可避なバイアスの大きさ、との相対的関係を踏まえた議論が必要
 - **転記ミスはない方がbetterだが、絶対許容しないという水準を求める姿勢は非科学的**
 - 測定誤差のない研究はなく、誤差の大きさが研究目的に照らして問題無い範囲であることが本質
 - 本来、治験においても同様に考えられるべきこと
 - **介入研究で無い以上、測定に伴うバイアスは不可避**
 - 検査がなされること自体が、医師の専門的判断の帰結（outcomeと関連が生じる）
 - 「バイアス」が許容出来る程度である否かは、利用目的によって変わる

解析方法・デザインについて

- 分担研究者毎に、
 - 統計学的方法論・デザインのレビュー
 - サンプルサイズ計算方法等のデザインに関する新たな手法の検討
 - レジストリ特有のデータ生成プロセスに起因するバイアス等に付いての論点整理等を行った
- H30年度に解析方法・デザイン等について提言として取りまとめる予定
 - 項目立てについて班会議で検討
 - WGを作り取りまとめを行う

まとめ

<データの信頼性について>

- SDV等によるデータの信頼性の担保が**困難な場合はその理由を明らかにし、申請者は当該患者レジストリを承認申請等に利用することの妥当性を説明**する必要がある
- 患者レジストリの活用の余地があるか、その際のデータの信頼性にどの水準を要求するかは、**疾患と医薬品等の個別性**に依存
 - Data integrity
 - Reliability of trial result**
 - Reliability of (regulatory) decision making**
 - PMDAとの相談の枠組み・タイミング等の検討が必要
- 提言はそのまま“制度化”を目指すものではなく、あくまで今後の議論のためのたたき台との位置づけ（結果を公開することにより、議論を促進し、コンセンサス形成に繋げる）

<解析方法・デザインについて>

- 解析方法・デザインについてこれまでにを行った調査・検討結果を踏まえ、提言として取りまとめる予定